

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА

Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, Л. Т. Карачурина, Н. С. Макара,  
Р. Ю. Хисамутдинова, А. М. Шайнурова, Н. А. Иванова, М. С. Мифтахов<sup>1</sup>

Установлено, что 11-дезоксимизопропростол обладает гастропротекторной активностью на моделях ацетилсалициловой и этаноловой язв; оказывает лечебное действие на модели хронической уксуснокислой язвы. Эффект проявлялся в уменьшении количества деструкций слизистой оболочки желудка при острых язвах и уменьшении площади хронических язв. Показано, что 11-дезоксимизопропростол обладает антифлогистической активностью на каррагининовой и формалиновой моделях острого воспаления, уменьшая отек лапок у экспериментальных животных. 11-Дезоксимизопропростол понижает уровень процессов перекисного окисления липидов в сыворотке крови крыс на фоне острой этаноловой язвы.

**Ключевые слова:** 11-дезоксимизопропростол, мизопропростол, гастропротекторная активность, антифлогистическая активность, перекисное окисление липидов

### ВВЕДЕНИЕ

Аналог ПГЕ<sub>1</sub> мизопропростол применяют в клинической практике для предупреждения язвенных поражений слизистой оболочки желудка (СОЖ) нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и лечения первичных хронических эрозий СОЖ [5, 6]. Синтетические простагландины (ПГ) относят к цитопротекторам (гастропротекторам) — веществам, повышающим защитные свойства за счет активации естественных защитных механизмов СОЖ. ПГ усиливают синтез цАМФ, который повышает слизеобразование в желудке и ингибирует выделение желудочного сока [1, 10]. 2-Дезметоксикарбонил-2-этоксикарбонил-11-дезоксимизопропростол (11-дезоксимизопропростол), синтезированный в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН, является дезоксианалогом мизопростола. В отличие от мизопростола, соединение более доступно в плане синтеза, химически более стабильно и менее токсично: ЛД<sub>50</sub> мизопростола составляет 35 мг/кг, 11-дезоксимизопростола — 75 мг/кг. По противоязвенным свойствам 11-дезоксимизопропростол аналогичен мизопростола, а в некоторых случаях превосходит его [3].

Целью данной работы было изучение гастропротекторной активности 11-дезоксимизопростола на моделях ацетилсалициловой, этаноловой и уксуснокислой язв, а также противовоспалительной активности на каррагининовой и формалиновой моделях острого воспаления.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 120 белых крысах обоего пола массой 150–200 г и белых мышах массой 18–20 г. 11-Дезоксимизопропростол и препарат сравнения мизопропростол вводили через зонд в желудок в растворе растительного масла в дозе 0,04 мг/кг. Другие референс — препараты вводили внутрь в водных растворах в дозах: вентер — 20 мг/кг, ортофен — 8 мг/кг. Контрольные животные получали подсолнечное масло в эквивалентном объеме. Противоязвенную активность 11-дезоксимизопростола сравнивали с действием референс — препаратов: мизопростола и вентером. За сутки до начала опытов животных лишали пищи, воды и содержали при температуре 15°C. 11-Дезоксимизопропростол и препараты сравнения давали за 1 ч до введения ульцерогенных веществ.

Ацетилсалициловые язвы СОЖ воспроизводили двукратным введением внутрь аспирина в общей дозе 300 мг/кг с интервалом в 4 ч. Этаноловые язвы вызывали однократным введением внутрь 60% раствора этанола в 150 ммоль хлористоводородной кислоты, в объеме 1 мл на 200 г массы животного [4]. Через сутки животных декапитировали, извлекали желудки и визуально подсчитывали количество деструкций СОЖ, а также определяли интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Количество МДА определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [7]. Хронические язвы СОЖ воспроизводили 10% раствором уксусной кислоты [12]. Под наркозом (этамилал-натрий, 40 мг/кг) у крыс производили лапаротомию по средней линии живота, затем под серозный слой желудка вводили 0,05 мл 10% раствора уксусной кислоты, рану зашивали. Жи-

<sup>1</sup> Лаборатория новых лекарственных средств (зав. — проф. Ф. С. Зарудий) Института органической химии УНЦ РАН, Уфа, 450054, пр. Октября, 71, e-mail: newpharm@anrb.ru

вотным вводили соединения в течение 10 дней. На 10-й день животных декапитировали, извлекали желудки и подсчитывали количество и среднюю площадь язв СОЖ.

Противовоспалительную активность 11-дезоксимизопростола изучали на мышах, на моделях острого воспаления, вызванных 1% раствором каррагинина и 3% раствором формалина [8]. Флогогены вводили под апоневроз правой стопы по 0,05 мл. Левая лапка служила контролем. 11-Дезоксимизопростол и препараты сравнения мизопростол и ортофен вводили в указанных выше дозах за 1 ч до воспроизведения отека, через 1 ч и 2 ч после воспроизведения. Через 3 ч после введения флогогенов мышей усыпляли хлороформом, лапки отрезали в области голеностопного сустава, взвешивали на торсионных весах. Определяли степень отека опытной лапки по отношению к здоровой (в %). Средние данные сравнивали с помощью критерия Стьюдента. При  $p < 0,05$  вероятность различий считали достоверной.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение крысам ацетилсалициловой кислоты в ulcerогенной дозе приводит к образованию эрозий и точечных язв слизистой оболочки, слущиванию эпителия слизистой и нарушению его синтеза. Кроме того, нарушается нормальное кровоснабжение СОЖ, что приводит к ее локальным некрозам и кровоизлияниям.

11-Дезоксимизопростол снижал количество повреждений СОЖ вызванных ацетилсалициловой кислотой, в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ) и в 1,9 раза по сравнению с мизопростолом ( $p < 0,01$ ). 11-Дезоксимизопростол также снижал количество язв по сравнению с вентером ( $p < 0,02$ ). У животных, получавших мизопростол, количество повреждений СОЖ было в 1,8 раза меньше, чем в контрольной

группе ( $p > 0,001$ ). Вентер снижал число эрозий и язв в 2,4 раза по сравнению с группой контроля ( $p > 0,001$ , табл. 1).

Этанол приводит к возникновению у экспериментальных животных точечных и полосовидных острых язв и геморрагических эрозий. В группе контрольных животных язвы наблюдались у 100% крыс. 11-Дезоксимизопростол уменьшал среднее количество повреждений СОЖ в 3,5 раза по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,001$ ), повреждения наблюдались у всех животных группы. В группах препаратов сравнения среднее количество повреждений СОЖ было в 13,1 раза меньше, чем у контрольных животных ( $p > 0,001$ , табл. 1). Язвы наблюдались в группе вентера у 33% животных, в группе мизопростола у 50% животных.

Деструктивные процессы, протекающие в СОЖ при наличии острых или хронических язв, сопровождаются увеличением интенсивности процессов ПОЛ. Об интенсивности процессов ПОЛ судили по накоплению в сыворотке крови крыс малонового диальдегида. У контрольных животных процессы ПОЛ протекали более интенсивно, чем в опытных группах. 11-Дезоксимизопростол в 3 раза понижал уровень МДА в сыворотке крови животных по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,001$ ), мизопростол — в 5 раз ( $p > 0,001$ ), вентер — в 2,2 раза по отношению к контролю ( $p > 0,05$ , табл. 2).

Влияние 11-дезоксимизопростола на течение хронических язв желудка при лечебном режиме введения были изучены на уксуснокислой модели язвы. Исследуемые соединения вводили в течение 10 дней. У контрольных животных наблюдали большие по площади поверхности язвы с глубоким дном и четко выраженным валиком. 11-Дезоксимизопростол значительно уменьшал площадь язв по сравнению с контрольной группой. Средняя площадь язв в группе животных, леченных 11-дезоксимизопростолом, была в 1,9 раза меньше, чем у контрольной группы ( $p > 0,002$ , табл. 1).

В группе животных, получавших мизопростол, также наблюдали сокращение площади язв: средняя площадь язв была в 1,4 раза меньше, чем у контрольных животных ( $p > 0,05$ , табл. 1).

Таблица 1. Влияние 11-дезоксимизопростола на экспериментальные язвы желудка у крыс ( $n = 8$ )

| Соединение               | Доза, мг/кг | Число повреждений слизистой оболочки желудка, вызванных     |                              | Средняя площадь язв, вызванных уксусной кислотой, мм <sup>2</sup> |
|--------------------------|-------------|---|------------------------------|---|
|                          |             | ацетилсалициловой кислотой                                  | этанолом                     |   |
| 1. Контроль              | —           | 29,5 ± 2,55   | 8,83 ± 0,87                  | 22,14 ± 2,47  |
| 2. Мизопростол           | 0,04        | 16,16 ± 2,08<br>$p_1 > 0,001$                               | 0,67 ± 0,17<br>$p_1 < 0,001$ | 15,96 ± 0,93<br>$p_1 < 0,05$                                      |
| 3. Вентер                | 20          | 12,5 ± 0,85<br>$p_1 < 0,001$                                | 0,67 ± 0,17<br>$p_1 < 0,001$ | —   |
| 4. 11-Дезоксимизопростол | 0,04        | 8,5 ± 1,53<br>$p_1 < 0,001$<br>$p_2 < 0,01$<br>$p_3 < 0,02$ | 2,8 ± 0,42<br>$p_1 < 0,001$  | 11,15 ± 0,82<br>$p_1 < 0,002$                                     |

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3:  $n$  — количество животных в группе. Контроль — растительное масло.

Таблица 2. Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови крыс с экспериментальными этаноловыми язвами ( $n = 8$ )

| Соединение            | Доза, мг/кг | Содержание МДА, нмоль/г · 10 <sup>4</sup> | $p$     |
|-----------------------|-------------|---|---------|
| Контроль              | —           | 4,13 ± 0,33                               | —       |
| 11-Дезоксимизопростол | 0,04        | 1,30 ± 0,23                               | < 0,001 |
| Мизопростол           | 0,04        | 0,80 ± 0,11                               | < 0,001 |
| Вентер                | 20          | 1,86 ± 0,72                               | < 0,05  |

Примечание.  $p$  — достоверно по отношению к контрольной группе.

Таблица 3. Противовоспалительная активность 11-дезоксимизопростола ( $n = 6$ )

| Соединение                | Доза, мг/кг | Среднее увеличение отека лапки, % |                             |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------------------------|
|                           |             | Формалин                          | Каррагинин                  |
| 1. Контроль               | –           | 64,79 ± 6,39                      | 61,28 ± 4,68                |
| 2. 11-Дезокси-мизопростол | 0,04        | 44,64 ± 1,97<br>$p_1 < 0,02$      | 45,2 ± 4,54<br>$p_1 < 0,02$ |
| 3. Мизопростол            | 0,04        | 40,38 ± 4,03<br>$p_1 < 0,01$      | 44,8 ± 4,17<br>$p_1 < 0,02$ |
| 4. Ортофен                | 8           | 43,1 ± 2,71<br>$p_1 < 0,01$       | 38,7 ± 3,55<br>$p_1 < 0,01$ |

Экзогенные простагландины группы  $E_1$ , в том числе мизопростол оказывают противовоспалительное действие на моделях хронического воспаления. Имеются данные по исследованию влияния мизопростола на острые воспалительные процессы [11]. Выяснено, что мизопростол и его 11-дезоксипростол обладают противовоспалительными свойствами, сравнимыми с ортофеном. На модели каррагининового острого воспаления 11-дезоксимизопростол снижал увеличение отека лапки в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,02$ ) и был аналогичен мизопростолу (табл. 3). Ортофен уменьшал воспалительный процесс в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,01$ , табл. 3).

На модели формалинового воспаления 11-дезоксимизопростол в 1,5 раза снижал отек лапок мышей по сравнению с контрольной группой ( $p > 0,02$ ) и был аналогичен действию мизопростола и ортофена (табл. 3).

## ВЫВОДЫ

1. 11-Дезоксимизопростол в дозе  $ED_{50}$ , равной 0,04 мг/кг обладает гастропротекторной активностью

на моделях острых язв, вызванных ацетилсалициловой кислотой и этанолом.

2. При 10-дневном лечебном введении 11-дезоксимизопростол уменьшал площадь поверхности хронических язв, вызванных уксусной кислотой.

3. 11-Дезоксимизопростол снижал уровень малонового диальдегида в сыворотке крови крыс при язвенном поражении желудка этанолом, что свидетельствует об антиоксидантных свойствах соединения.

4. 11-Дезоксимизопростол оказывал антифлогистическое действие в экссудативную фазу каррагининового и формалинового острых воспалительных процессов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. М. Брагинцева, Т. К. Устынюк, *Фармация*, **39**(6), 20 – 26 (1990).
2. С. Д. Варфоломеев, А. Г. Мевх, *Простагландины — молекулярные биорегуляторы*, Москва (1985)
3. Н. А. Иванова, О. М. Кузнецов, А. М. Шайнурова и др., *Хим-фарм. ж.*, **32**(11), 45 – 48 (1998).
4. Б. Б. Кузьмицкий, Н. А. Мизуло, В. Н. Романова и др, *Экспер. и клин. фармакол.*, **52**(6), 27 – 28 (1992).
5. И. В. Маев, С. Г. Иванов, Ю. В. Нефедова, *Клин. фармакол. и тер.*, **8**(4), 45 – 48 (1999).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, В. 2, Т. 1 – 2, Медицина, Москва (2000).
7. И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили, *Современные методы в биохимии*, Москва (1977).
8. Ф. П. Тринус, Н. А. Мохорт, Б. М. Клебанов, *Нестероидные противовоспалительные средства*, Здоров'я, Киев (1975).
9. С. А. Чернякевич, *Клин. фармакол. и тер.*, **7**(1), 67 – 70 (1998).
10. С. А. Чорбинская, В. С. Гасилин, С. А. Булгакова, *Современные противовоспалительные препараты и их взаимодействие с другими лекарственными средствами*, Москва (1998).
11. K. Sayar and M. Melli, *Eur. J. of Pharmacol.*, **363**, 365 – 371 (1999).
12. K. Takagi, S. Okade, and R. Sarahi, *Jap. V. Pharmacol.*, **19**, 418 – 426 (1969).

Поступила 15.02.02

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 11-DEOXYMISOPROSTOL

T. A. Sapozhnikova, F. S. Zarudii, L. T. Karachurina, N. S. Makara, R. Yu. Khisamutdinova, A. M. Shainurova, N. A. Ivanova, and M. S. Miftakhov

Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, pr. Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia

11-Deoxymisoprostol showed gastroprotector activity on the acute models of ulcers induced by acetylsalicylic acid and ethanol and produced curative effect on the chronic ulceration model induced by acetic acid. The positive effect is manifested by a decrease in the number of destructions and in the total area of chronic damage in the mucous membrane of the stomach. In addition, 11- deoxymisoprostol showed antiphlogistic activity on the acute edema models induced by carrageenan and formalin, by decreasing the model foot edema growth in experimental animals. The drug also decreased the level of lipid peroxidation in the rat blood serum on the background of acute ethanol ulceration.